Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Universitätsprofessor Dr. A. Jodlbauer

Der Einfluss von Alkaloiden – mit besonderer Berücksichtigung des Coffeins – auf Wärmehaemolyse und Wärmeflockung in Blutkörperchenlysaten und der Zusammenhang von Lyse und Flockung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Alois Becker
cand. med. vet. aus Landsweiler/Saar.

München
Druck von Franz X. Seitz, München

Meiner lieben Mutter gewidmet

Zum Studium der Beeinflussung von Zellen durch Pharmaka werden gerne die roten Blutkörperchen herangezogen, da bei ihnen verhältnismäßig leicht Veränderungen zu erkennen sind, zumal durch den Austritt von Hämoglobin. Zu betonen ist allerdings, daß die Hämolyse nicht ohne weiteres Schlüsse auf eine allgemeine zytolytische Wirkung zuläßt (Brinkmann).

Ferner kann die Hämolyse auf den verschiedenen Einflüssen auf die Bestandteile der Zellen beruhen. Um auf diesen Punkt näher einzugehen, ist es notwendig, die Vorstellungen zu betrachten, wie ein rotes Blutkörperchen beschaffen ist. Die frühere Vorstellung, daß das rote Blutkörperchen von einer Membran gebildet ist, in derem Innern das Hämoglobin sich gelöst befindet, ist verlassen. Die sogenannte Membran ist wohl nur eine Randverdichtung des Plasmas mit einem Oberflächenhäutchen. Letzteres besteht aus einem äquilibrierten Gemisch von Lipoiden — insbesondere Cholesterin und Lezithin — und Fettsäuren. Von besonderer Wichtigkeit für die Unversehrtheit der Hülle scheint das Mischungsverhältnis von Cholesterin und Lezithin zu sein, wobei das Cholesterin als Dispersionsmittel (= zusammenhängender Anteil des dispersen Systems) und das Lezithin als disperser Anteil (= der nicht zusammenhängende Anteil) dieses Systems zu gelten hat. Auch über die Beschaffenheit des Inhaltes gehen die Anschauungen auseinander. Es wird sich um ein wabiges Lipoid-Eiweißgerüst handeln, in dessen Maschen das Hämoglobin liegt — ob gelöst oder adsorbiert, ist nicht entschieden —. Somit können Pharmaka, die zur Lyse der roten Blutkörperchen führen, auf die verschiedene Weise dies bewirken. Herrmann und Rohner versuchten alle Hämolytika in zwei Gruppen zu gliedern, indem sie von dem Gedanken ausgingen, daß der kolloide Zustand der sogenannten Erithrozytenmembran ein dynamisches Gleichgewicht zwischen dispergierenden (d) und koagulierenden (s) Kräften ist. Wird die Gleichgewichtsspanne des Quotienten d/s gestört, so wird die Hülle durchlässig. Gemäß dieser Vorstellung haben sie die Hämolytika in Förderer und Verminderer der Dispersion eingeteilt. Dazu kommt aber noch die Beeinflussung des Innern der Körperchen. Dieser Einstellung ist Klinke in der Kolloid-

chemie der Hämolyse gefolgt. Er gruppiert die Hämolytika in Koagulations- und Adsorptions- oder Dispersionshämolytika.

Zu den Koagulationshämolytika werden alle Stoffe gerechnet, durch die das Dispersionsmittel koaguliert wird, zu den Dispersionshämolytika zählen alle Stoffe, bei denen die disperse Phase durch Adsorption usw. vergrößert wird. Zu der Koagulationshämolyse zählt Klinke: Die Hämolyse durch Hypotonie, Hypertonie, durch Veränderung der H + Konzentration und durch Schwermetallsalze, zu der Adsorptions- oder Dispersionshämolyse Saponin-, Cholat-, Kobragift- und die Immunhämolyse. Keine Zuteilung erfährt die wenig geklärte Hämolyseform der Photohämolyse. Die Alkaloidhämolyse wird der Cholathämolyse angereiht.

Von einzelnen Alkaloiden ist bekannt, daß sie serumfreigewaschene rote Blutkörperchen zu lösen vermögen.

Das erste Alkaloid, das nach dieser Richtung untersucht wurde, dürfte das Chinin gewesen sein. Das hatte seinen Grund darin, daß Chinin bei manchen Fällen der chronischen Malaria tropica Schwarzwasserfieber hervorruft, das bekanntlich mit dem Zerfall von roten Blutkörperchen einhergeht. Die hämolysierende Wirkung des Chinins im Reagenzglas hat Binz wohl als erster festgestellt. Die Base Chinin ist aber wasserunlöslich und ihre Salze reagieren meist sauer. Wenn Pribram von einer 1proz. Lösung des Chinins spricht, so wird es sich wohl um die Lösung eines Chininsalzes (Chininum hydrochloricum) handeln. Die Chininsalze müssen schon ihres saueren Charakters wegen mehr oder weniger rasch zur Hämolyse führen und Lewin hat dies durch die Bildung von Methämoglobin bei Zusatz von Chininsulfat zu roten Blutkörperchen bewiesen. Somit ist nicht eindeutig zu entscheiden, inwieweit das Chinin selbst Hämolyse macht.

Ein weiteres Alkaloid, das bezüglich seiner hämolytischen Wirkung untersucht wurde, ist das Alkaloid Kokain. Hier liegen die Verhältnisse klarer, da Lösungen der Kokainsalze — Cocainum hydrochloricum und Cocainum nitricum — nahezu neutral sind. Hämolyseversuche mit Kokainsalzen liegen von Pribram vor.

Er bezieht die Kokainhämolyse auf die physikalischen Eigenschaften des Kokains — nämlich seine Beeinflussung der Oberflächenspannung —. Als Beweis führt er unter anderem an, daß die Muttersubstanz des Kokains, das Ekgonin, die Oberflächenspannung so gut wie nicht beeinflußt — kaum anders als Kochsalz. Es wirkt daher auch nicht hämolysierend. Jodlbauer hat vergleichende Untersuchungen über die hämolytische Wirkung von Kokainersatzmitteln angestellt und gefunden, daß diejenigen, die am stärksten von den roten Blutkörperchen

adsorbiert werden, auch am stärksten hämolysieren. Immerhin ist bei Zimmertemperatur für die Kokainhämolyse eine hohe Konzentration nötig. Diejenige Konzentration, die innerhalb von zwei Stunden bei 18° C hämolysiert, ist $^1/_{20}$ mol (somit 1,7 Proz. Cocainum hydrochloricum) — mit NaCl-Zusatz auf den osmotischen Druck der 0,9 Proz. NaCl gebracht —.

Je höher die Temperatur ist, um so rascher erfolgt die Lyse und umso geringer ist die zur Lyse nötige Konzentration. Nun erfolgt aber bei Temperaturen, die über 55° C liegen, die Lyse auch in einer physiologischen Kochsalzlösung (= Wärmehämolyse). An die Wärmehämolyse schließt sich — ebenfalls in physiologischer Kochsalzlösung — in längerer oder kürzerer Zeit die Trübung der Lysate bis zur Undurchsichtigkeit an und später die Ausflockung. Kokain beschleunigt diese beiden Vorgänge. Die Lyse der roten Blutkörperchen und die Trübung der Lysate verlaufen parallel; je rascher also mit ansteigender Konzentration Lyse erfolgt, um so rascher tritt Trübung auf. Das scheint dafür zu sprechen, daß die lysierende Wirkung des Kokains auf einer Zustandsänderung der Blutkörperchenkolloide beruht. Ein ähnliches Parallelgehen fand Pribram bei der Hämolyse und bei der Ausflockung von Lezithinsuspensionen. Wenn auch bei den Blutkörperchen dem Lezithin und dem Cholesterin eine besondere Rolle zukommt, so dürfte es richtiger sein, von Veränderungen des Zustandes der Kolloide im allgemeinen zu sprechen. Denn vergleichende Untersuchungen Schrickers über Hämolyse einerseits und die Giftigkeit von Kokain und Kokainersatzmitteln auf Einzellige (Paramäzien) sowie pflanzliche Zellen und Gebilde (Hefezellen und Pflanzensamen) andererseits zeigen Parallelität zwischen Hämolysestärke und Schädigung bzw. Lähmung des Protoplasmas.

Ein weiteres Alkaloid, das bezüglich seiner hämolysierenden Wirkung auf isolierte rote Blutkörperchen untersucht wurde, ist das Morphin bzw. — da das Alkaloid so gut wie wasserunlöslich ist — seine Salze. Die Untersuchungen sind von H. Rhode durchgeführt. Seine Untersuchungen ergaben, daß das Morphinchlorid — falls seine Lösungen durch Zugabe von Kochsalz der 0,9proz. Kochsalzlösung isosmotisch gemacht — erst in einer Konzentration von drei Prozent innerhalb von 24 Stunden bei Zimmertemperatur eben erkennbare hämolytische Wirkung zeigt. Bei vier Prozent ist die Hämolyse nach 19 Stunden weitgehend, aber noch nicht vollständig. Auffallend ist, daß die Bromide schwächer wirken als die Chloride. Rhode stellte weiter fest, daß Rohrzucker die Hämolyse hemmt und daß mit Rohrzuckerlösung gewaschene Körperchen durch die Morphinsalze weniger angreifbar sind als die mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen. Kodein wirkt ähnlich stark hämolysierend wie Morphin, während Aethylmorphin viel

stärkere hämolytische Wirkung zeigt. Die umgekehrte Reihenfolge fand Rhode, wenn er statt mit Kochsalz gewaschene Blutkörperchen mit Rohrzucker gewaschene verwendete.

Es wurde mir die Aufgabe gestellt, zu prüfen, ob die hämolysierende Wirkung — wenigstens grundsätzlich — allen Alkaloiden zukommt. Bei Versuchen bei Zimmertemperatur kann man diese Wirkung nur bei einigen Alkaloidsalzen feststellen. Pribram kam durch seine Versuche zu dem Schlusse, daß nur die stark giftigen Alkaloide hämolysieren, die wenig giftigen es nicht tun.

Die gestellte Frage dürfte aber zu lösen sein, wenn statt der Zimmertemperatur höhere Temperaturen gewählt werden. Bei Temperaturen über 50^0 C lysieren die Körperchen bereits in 0,9proz. NaCl-Lösung — Wärmehämolyse —. Bei dieser Temperatur wirkt nun Cocainum hydrochloricum, dessen lysierende Wirkung bei Zimmertemperatur unter $^1/_{20}$ mol nicht mehr erkennbar ist, in einer Konzentration von $^1/_{400}$ mol.

Um über die Art des Lysevorganges bzw. seine Beeinflussung durch die Alkaloidsalze Näheres aussagen zu können, wurde auch die der Wärmehämolyse folgende Trübung der Lysate bzw. die Ausflockung beobachtet. Auch diese wird durch die Anwesenheit von Alkaloidsalzen beeinflußt.

Eigene Versuche.

Die nun folgenden eigenen Versuche sind größtenteils mit Rinderblutkörperchen angestellt, die vor den Versuchen viermal mittels Zentrifuge in 0,9proz. NaCl-Lösung serumfrei gewaschen waren. Die Versuche selbst wurden in Reagenzgläsern durchgeführt, die in ein Wasserbad von bestimmter Temperatur — meist 60^0 C — eingehängt wurden. Als Lyseeintritt galt der Zeitpunkt, in welchem ein hinter den Reagenzgläsern gespannter Seidenfaden deutlich zu sehen war, als Trübungseintritt derjenige, in welchem dieser Faden vollständig verdeckt war. Wenn in einzelnen Versuchen die Ausflockung eintrat, bevor die Trübung vollständig war, ist dies besonders angegeben. Die Zeit bis zur Trübung wurde teils an den Blutkörperchen nach dem Eintritt der Wärmehämolyse festgestellt, teils mit Blutkörperchenlysaten, die bei Zimmertemperatur durch Zugabe von destilliertem Wasser lysiert waren und danach wieder mit 0,9 Proz. NaCl versetzt wurden, um einen Vergleich mit dem in 0,9 Proz. NaCl suspendierten Blutkörperchen zu ermöglichen.

1. Versuchsreihe.

Lyseversuche mit Alkaloidsalzen gleicher prozentualer Konzentration bei 60° C.

Versuchsanordnung für die Lyse: Gleiche Mengen von Blutkörperchenaufschwemmung (1 ccm Körperchensediment verdünnt mit 300 ccm 0,9 Proz. NaCl) und 2 Proz. Alkaloidsalze, die in 0,9 Proz. NaCl gelöst waren.

Versuchsanordnung für die Trübung: Statt der Körperchen wurde das Lysat verwendet, das in der Weise hergestellt war, daß 1 ccm Körperchensediment mit 300 ccm destilliertem Wasser lysiert wurde und dann einen Zusatz von 0,9 Proz. NaCl erhielt. Zum Vergleich diente eine 0,9proz. und eine 1,2proz. NaCl-Lösung ohne Alkaloidsalze.

Untersuchte Stoffe. Konzentration d. Alkaloide: 1% im Gemenge	Zeit des Eintritts der Lyse in Minuten	Förderung d. Lyse in % gegenüber der 0,9 % NaCl	Zeit des Eintritts der Trübung in den Lysaten in Minuten	Förderung d. Trübung in %
NaCl 0,9 %	36	—	89	—
NaCl 1,2 %	35	—	87	—
Atropin. sulfuric. . . .	21	42	64	28
Scopolamin. hydrobrom.	13	64	70	21
Pilocarpin. hydrochlor.	5	86	15	83
Chinin. hydrochloric. .	2	94,5	5	94
Strychnin. nitric. . . .	13	64	41	54
Morphin. hydrochloric.	13	64	74	17
Cocain. hydrochloric. .	13	64	74	17
Coffein.	26	28	56	37

In der ersten Versuchsreihe sind die Alkaloidsalze in gleicher prozentualer Konzentration (1 Proz. im Gemenge) verwendet. Um die Stärke der lysierenden Wirkung bei den einzelnen Alkaloidsalzen zu vergleichen, ist es notwendig, sie in äquimolekularen Lösungen zu verwenden. In der folgenden Versuchsreihe sind somit die Alkaloidsalze in äquimolekularer Konzentration — gelöst in 0,9 Proz. NaCl — untersucht worden.

2. Versuchsreihe.

Lyseversuch mit Alkaloidsalzen gleicher molekularer Konzentration.

Alkaloidsalze in der Konzentration ($^1/_{30}$ mol) — gelöst in 0,9 Proz. NaCl —. Versuchsanordnung wie bei der ersten Versuchsreihe. Nur tritt an die Stelle der 2 Proz. Alkaloidsalze

$^1/_{15}$ mol Konzentration. Somit ist die Konzentration der Alkaloidsalze im Gemenge $^1/_{30}$ mol — gelöst in 0,9 Proz. NaCl. Da diese Lösungen einen etwas höheren osmotischen Druck haben als die 0,9proz. NaCl-Lösung, wurde eine 0,9proz. und eine 1,2proz. Kochsalzlösung zum Vergleich herangezogen.

Untersuchte Stoffe. Konzentration d. Alkaloide: $^1/_{30}$ mol im Gemenge. Lösung der Alkaloidsalze in 9 % NaCl.	Zeit des Eintritts der Lyse in Minuten	Förderung d. Lyse in % gegenüber der 0,9 % NaCl	Zeit des Eintritts der Trübung in Minuten	Förderung d. Trübung in %
NaCl 0,9 %	35	—	113	—
NaCl 1,2 %	34	—	102	—
Atropin. sulfuric. . . .	19	46	108	4
Scopolamin. hydrobrom.	17	50	93	18
Pilocarpin. hydrochlor.	10	71	43	61
Chinin. hydrochloric. .	5	86	6	95
Strychnin. nitric. . . .	16	54	64	43
Morphin. hydrochloric.	11	69	36	68
Cocain. hydrochloric. .	13	63	44	61
Coffein.	29	17	93	18

In der zweiten Versuchsreihe, in welcher äquimolekulare Lösungen von Alkaloidsalzen verwendet wurden, die in 0,9 Proz. NaCl gelöst waren, ist der osmotische Druck der Alkaloidsalze etwas höher als in dem Kontrollversuch mit 0,9 Proz. NaCl. Es wurde deshalb, wie erwähnt, ein weiterer Kontrollversuch mit 1,2 Proz. NaCl eingefügt. Da die beiden Kontrollversuche mit 0,9 Proz. NaCl und 1,2 Proz. NaCl nahezu die gleichen Werte lieferten, dürfte auch die Hypertonie in den Versuchen mit den Alkaloidsalzen belanglos sein für die Wärmehämolyse.

Trotzdem wurde eine weitere Versuchsreihe angestellt, in welcher die Lösungen der Alkaloidsalze nur so weit mit Kochsalz versetzt waren, daß sie der 0,9proz. NaCl isosmotisch waren. Sie wurden daher in 0,53 Proz. NaCl gelöst.

3. Versuchsreihe.

Lyseversuch mit Alkaloidsalzen in äquimolekularer Konzentration, gelöst in 0,53 Proz. NaCl.

Versuchsanordnung: 2,5 ccm der in 0,53 Proz. NaCl gelösten Alkaloidsalze + 2,5 ccm Blutkörperchenaufschwemmung (1 ccm Blutkörperchensediment in 300 ccm physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt). Die Konzentration der Alkaloidsalze war somit im Gemenge $^1/_{30}$ mol, die der NaCl 0,735 Proz.

Untersuchte Stoffe. Konzentration d. Alkaloide: $^1/_{30}$ mol im Gemenge	Zeit des Eintritts der Lyse in Minuten	Förderung d. Lyse in % gegenüber der 0,9 % NaCl
NaCl 0,9 %	40	—
Atropin. sulfuric. . . .	14	65
Scopolamin. hydrobrom.	11	73
Pilocarpin. hydrochlor.	$4^1/_2$	89
Chinin. hydrochloric. .	2	95
Cocain. hydrochloric. .	11	73

Obwohl in dieser dritten Versuchsreihe die verwendeten Lösungen einer 0.9proz. NaCl-Lösung isosmotisch waren, ist der Effekt der Alkaloidsalze auf die Wärmehämolyse wesentlich größer als in der vorhergehenden Versuchsreihe, in welcher die Alkaloidsalze in 0.9 Proz. NaCl gelöst waren. Dies hängt mit dem Eindringen der Alkaloidsalze in die Körperchen zusammen. Denn wenn die Alkaloidsalze in die roten Blutkörperchen eindringen und die Konzentration der Alkaloidsalze innerhalb und außerhalb der Zellen die gleiche ist, so besteht in der Außenlösung nur mehr der osmotische Effekt des den Alkaloiden zugesetzten Kochsalzes. Es verhalten sich diesbezüglich diejenigen Alkaloidsalze, die rasch in eine Zelle eindringen, ähnlich dem Harnstoff, der ja auch in einer Konzentration, die der 0.9proz. NaCl isosmotisch ist, die Körperchen sofort zur Lyse bringt.

Dies ist der Fall in einer 1.6proz. Harnstofflösung. Selbst bei Zusatz von 0,5 Proz. Kochsalz hämolysiert dieselbe bei Zimmertemperatur noch fast sofort. Bei Zusatz von 0.6 Proz. Kochsalz sieht man nach 10 Minuten Spuren von Lyse. Dieselbe schreitet nur sehr langsam fort und erst nach 24 Stunden ist sie vollständig. Erst bei Zusatz von 0,7 Proz. Kochsalz tritt innerhalb 24 Stunden keine Lyse auf. Eine Konzentrationserhöhung des Harnstoffs ändert daran nichts. Auch 3 Proz. und 6 Proz. Harnstoff lysieren selbst dann noch bei Zimmertemperatur sofort, wenn ihnen nur 0,15 Proz. Kochsalz zugemengt sind.

Während man bei Zimmertemperatur im Gemenge von 1.6 Proz. Harnstoff + 0.7 Proz. NaCl innerhalb 24 Stunden keine Lyse beobachten kann, äußert sich der Effekt der Hypotonie bei der Wärmehämolyse (61° C) auch dann noch, wenn 0.7 Proz. Kochsalz dem Harnstoff zugemengt sind. Die Zeit des Eintritts der Hämolyse bei Zusatz von 0.7 Proz. NaCl zu 1.6 Proz. Harnstoff beträgt hierbei 19 Minuten, bei Zusatz von 0.8 Proz.

NaCl 22 Minuten, bei Zusatz von 0,9 Proz. NaCl 23 Minuten, ebenso wie bei 0,9 Proz. Kochsalz ohne Harnstoff.

Das hier für Harnstoff Mitgeteilte trifft für alle Stoffe zu, die an und für sich für rote Blutkörperchen indifferent sind, aber rasch in die Zellen eindringen wie Ammoniumsalze, Glyzerin usw.

Nachdem durch die bisherigen Versuche gezeigt war, daß zu den vergleichenden Versuchen über den Einfluß der Alkaloidsalze auf die Wärmehämolyse äquimolekulare Lösungen zu gebrauchen sind und diese einen Zusatz von mindestens 0,85 Proz. Kochsalz enthalten müssen, ist noch ein weiterer Umstand für den Vergleich zu berücksichtigen: Die Reaktion der Alkaloidsalze. Denn die Reaktion als solche beeinflußt sehr stark die Lyse bei Zimmertemperatur und besonders in der Wärme.

4. Versuchsreihe.

Lyseversuch mit Alkaloidsalzen in äquimolekularer Konzentration ($^1/_{100}$ mol im Gemenge) (gelöst in 0,9 Proz. NaCl).

Um den verschiedenen Einfluß der Reaktion der einzelnen Alkaloidsalze aufzuheben oder wenigstens abzuschwächen, wurden die Lösungen mit Phosphatpuffer versetzt, und zwar mit einem mit p_H 5,3, mit p_H 6,9 und mit p_H 8,3. Die Zusammensetzung des folgenden Versuches war: 2 ccm Alkaloidsalz ($^1/_{50}$ mol), gelöst in 0,9 Proz. Kochsalz, bzw. nur 0,9 Proz. Kochsalz ohne Alkaloid + 2 ccm Phosphatpuffer nach der Sörrensenschen Zusammensetzung. Im Kontrollversuch wurde die Menge des Puffers durch 0,9 Proz. NaCl ersetzt. Die Konzentration der Alkaloidsalze war somit im Gemenge $^1/_{100}$ mol.

	Lyse in Minuten ohne Puffer	Lyse in Minuten mit Phosphatpuffer pH 5.3	Lyse in Minuten mit Phosphatpuffer pH 6.9	Lyse in Minuten mit Phosphatpuffer pH 8.3
NaCl 0,9 %	23	8	26	12
Cocain. hydrochloric. .	14	6	12	4
Atropin. sulfuric. . . .	14	7	14	6
Scopolamin. hydrobrom.	12	6	19	14
Chinin. sulfuric.	4	2	4	1
Pilocarpin. hydrochlor.	5	5	21	18

Berechnung der Förderung der Lyse in Prozent.

	Förderung d. Lyse der einzelnen Alkaloide in % gegenüber der 0,9 % Kochsalzlösung	Förderung d. Lyse in gepufferten Alkaloiden (pH 5.3) in % gegenüber d. entsprechenden Kochsalzlösung	Förderung d. Lyse in gepufferten Alkaloiden (pH6.9) in % gegenüber der entsprechenden Kochsalz lösung	Förderung d. Lyse in gepufferten Alkaloiden (pH 8.3, in % gegenüber der entsprechenden Kochsalzlösung
Cocain. hydrochloric. .	39,2	25	54	67
Atropin. sulfuric. . . .	39,2	12,5	46	50
Scopolamin. hydrobrom.	48	25	27	—17
Chinin. sulfuric.	82	75	83,5	92
Pilocarpin. hydrochlor.	78,3	37,5	19	—50

Zusammenfassung der bisherigen Versuchsergebnisse.

Bezüglich der Anwendung der Phosphatpuffer zur Festhaltung einer bestimmten Reaktion gelingt dies vollständig nur bei den Alkaloidsalzen, die an und für sich neutral oder wenigstens nahezu neutral reagieren wie in unserer letzten Versuchsreihe bei Cocainum hydrochloricum, Atropinum sulfuricum und Chininum sulfuricum. Bei denjenigen, die schwach sauer reagieren wie Scopolaminum hydrobromicum und Pilocarpinum hydrochloricum, gelingt es nur zum Teil. Jedenfalls aber bläuten die letzteren beiden im Phosphatpuffer p_H 8.3 Lakmuspapier. Die Versuche zeigten, daß bei Anwesenheit von neutralem Puffer die sämtlichen in dieser Reihe untersuchten Alkaloidsalze die Lyse förderten. Ebenso im Phosphatpuffer p_H 5,3, während im Phosphatpuffer p_H 8.3 Scopolaminum hydrobromicum und Pilocarpinum hydrochloricum die Wärmehämolyse hemmten. Dies hängt mit dem oben Gesagten zusammen: nämlich der an und für sich fördernde Einfluß der OH-Ionen auf die Wärmehämolyse war dadurch abgeschwächt, daß der p_H-Wert nicht 8.3, sondern näher beim Neutralpunkt lag. Bei Cocainum hydrochloricum, Chininum sulfuricum und Atropinum sulfuricum, welche sowohl bei sauerer wie alkalischer Reaktion die Wärmehämolyse förderten, beruht die lysierende Wirkung einwandfrei auf dem Alkaloid als solchem. Ebenso beruht bei Strychninum nitricum, das allerdings nicht in diese Versuchsreihe einbezogen wurde, die Förderung der Wärmehämolyse auf dem Alkaloid als solchem. Dies ist aus der Tabelle 3 zu ersehen, da Strychninum nitricum neutral

reagiert. Nicht mit gleicher Sicherheit kann die fördernde Wirkung des schwach sauer reagierenden Scopolaminum hydrobromicum und Pilocarpinum hydrochloricum auf die Lyse behauptet werden. Es erscheint aber doch so, daß auch diese beiden letzteren die Wärmehämolyse fördern. Es sei ferner noch darauf hingewiesen, daß der lysierende Effekt auf der alkalischen Seite sich stärker äußert als auf der saueren, da die Basen leichter eindringen als die Salze.

Die nun folgenden Versuche beziehen sich auf Koffein und Koffeinsalze. Koffein wurde besonders aus dem Grunde einer besonderen Bearbeitung unterzogen, da es eigenartige Wirkungen auf kolloide Systeme ausübt. So wurde gleichzeitig von Bornstein und Jodlbauer gezeigt, daß die Diffusibilität von saueren Farbstoffen wie auch von basischen durch Koffein stark gesteigert wird. Jarnos und Saranji teilen Versuchsergebnisse mit, die wohl ebenfalls durch Beeinflussung von Kolloiden durch Koffein zu erklären sind: Koffein hemmt durch Veränderung der Adsorptionsfähigkeiten der Membrankolloide die Cholathämolyse.

5. Versuchsreihe.

Lyseversuch mit Koffein und Koffeinsalzen in äquimolekularer Konzentration ($^1/_{30}$ mol im Gemenge) — gelöst in 0,9 Proz. NaCl —. Als Vergleich diente Cocainum hydrochloricum in gleicher molekularer Konzentration sowie 0,9 Proz. NaCl allein. Versuch ohne Puffer.

Versuchsanordnung: 1 ccm Koffein in $^1/_{10}$ mol Konzentration (gelöst in 0,9 Proz. NaCl) bzw. 1 ccm Coffein.-Natr. salicylicum in $^1/_{10}$ mol Konzentration (gelöst in 0,9 Proz. NaCl) bzw. 1 ccm Coffein.-Natr. benzoicum in $^1/_{10}$ mol Konzentration (gelöst in 0,9 Proz. NaCl) + 2 ccm 0,9 Proz. NaCl + 0,1 ccm Blutkörperchenaufschwemmung (1 ccm Blutkörperchensediment verdünnt mit 10 ccm 0,9 Proz. NaCl). Die Konzentration der Alkaloidsalze ist somit in allen Versuchsreihen $^1/_{30}$ mol im Gemenge — oder in Prozent: Coffein. 0,7 Proz., Coffein.-Natr. salicylicum 1,13 Proz. und Coffein.-Natr. benzoicum 1,5 Proz.

	Lyse in Minuten	Förderung d. Lyse in % gegenüber der 0,9 % NaCl
0,9 % NaCl	23	—
Cocain. hydrochloric. . .	5	78
Coffein.	14	39
Coffein.-Natr. salicylic. .	7	60
Coffein.-Natr. benzoic. .	7	60

6. Versuchsreihe.

Versuche mit Koffein und Koffeinsalzen in der Konzentration von $^1/_{50}$ mol im Gemenge bei Gegenwart von saurem, neutralem und alkalischem Phosphatpuffer.

Die Alkaloidsalze waren in 0.9 Proz. NaCl gelöst.

Die Verwendung von Puffern ist besonders deshalb von Bedeutung, da von den Koffeinsalzen Coffein.-Natr. salicylicum eine Spur sauer und Coffein.-Natr. benzoicum eine Spur alkalisch reagieren. Koffein selbst ist als neutral anzusprechen.

Versuchsanordnung: 1 ccm Coffein. in 0,066 mol Konzentration (gelöst in 0,9 Proz. NaCl) bzw. 1 ccm Coffein.-Natr. salicylic. bzw. 1 ccm Coffein.-Natr. benzoic. in gleicher molekularer Konzentration (ebenfalls gelöst in 0.9 Proz. NaCl) + 1 ccm 0,9 Proz. NaCl + 1 ccm Phosphatpuffer (p_H 5,3 bzw. p_H 6,9 bzw. 8.3) + 0,1 ccm Körperchensediment. Als Vergleich diente eine 0.9proz. Kochsalzlösung an Stelle der Alkaloide. Die Konzentration der Alkaloidsalze ist somit im Gemenge in allen Versuchsreihen zirka $^1/_{50}$ mol (oder in Prozent: Coffein. 0,47 Proz., Coffein.-Natr. salicylic. 1,17 Proz. und Coffein.-Natr. benzoic. 1,22 Proz.).

	Lyse in Minuten mit Phosphatpuffer pH 5.3	Lyse in Minuten mit Phosphatpuffer pH 6.9	Lyse in Minuten mit Phosphatpuffer pH 8.3
0,9 % NaCl	8	22	$10^1/_2$
Coffein.	6	17	9
Coffein.-Natr. salicylic. .	$2^1/_2$	9	6
Coffein.-Natr. benzoic. .	$3^1/_2$	$12^1/_2$	8

Förderung der Lyse in Prozent.

	Förderung d. Lyse in gepufferten Alkaloiden (pH5.3) in % gegenüber der entsprechenden Kochsalzlösung	Förderung d. Lyse in gepufferten Alkaloiden (pH6.9) in % gegenüber der entsprechenden Kochsalzlösung	Förderung d. Lyse in gepufferten Alkaloiden (pH8.3) in % gegenüber der entsprechenden Kochsalzlösung
Coffein.	25	23	14
Coffein.-Natr. salicylic. .	69	59	43
Coffein.-Natr. benzoic. .	56	43	24

Die etwas geringere Wirkung von Koffein und Koffeinsalzen auf die Wärmehämolyse in dieser Versuchsreihe gegenüber der 5. Versuchsreihe hängt mit der etwas niederen Konzentration des Koffeins zusammen.

Bei Verwendung der Puffer fällt auf, daß bei Koffein die stärkste Wirkung auf der saueren Seite liegt und nicht auf der alkalischen, während bei Chinin und Kokain die stärkste Einwirkung auf der alkalischen Seite liegt. Vergleichende Zusammenfassung der Versuchsreihe 4.

Da die Koffeindoppelsalze die Wärmehämolyse wesentlich stärker beeinflussen als das Koffein, erhebt sich die Frage, inwieweit die Komponenten Natrium salicylicum bzw. Natrium benzoicum sich an der Förderung der Wärmehämolyse beteiligen. Es wurden deshalb Versuche mit Natrium salicylicum und Natrium benzoicum angestellt.

7. Versuchsreihe.

Versuche mit Natrium salicylicum und Natrium benzoicum.

Versuchsanordnung: 1 ccm Natrium salicylicum $^1/_{15}$ mol = 1.07 Proz. (gelöst in 0,5 Proz. NaCl) bzw. 1 ccm Natrium benzoicum $^1/_{15}$ mol = 0,96 Proz. (gelöst in 0,5 Proz. NaCl) + 1 ccm 0,9 Proz. NaCl + 1 ccm Phosphatpuffer (p_H 5,3 bzw. p_H 6,9 bzw. ph 8,3)*) + 1 ccm Blutkörperchenaufschwemmung (Blutkörperchensediment 1 ccm verdünnt mit 300 ccm 0,9 Proz. NaCl). Somit betrug die Konzentration des Natrium salicylicum im Gemenge $^1/_{15}$ mol = 0,357 Proz. und die Konzentration des Natrium benzoicum $^1/_{15}$ mol = 0,32 Proz.

	Lyse in Minuten mit Phosphatpuffer pH 5.3	Lyse in Minuten mit Phosphatpuffer pH 6.9	Lyse in Minuten mit Phosphatpuffer pH 8.3
0,9 % NaCl	7	25	14
Natrium salicylicum . .	3	17	9
Natrium benzoicum . .	5	25	14

Berechnung der Förderung der Lyse in Prozent.

	Förderung d. Lyse in gepufferten Salzen (pH 5.3)	Förderung d. Lyse in gepufferten Salzen (pH 6.9)	Förderung d. Lyse in gepufferten Salzen (pH 8.3)
Natrium salicylicum . .	57	32	35
Natrium benzoicum . .	29	—	—

* Die Phosphatpuffer waren durch Kochsalzzusatz der 0,9 % NaCl isosmotisch gemacht.

Die Versuche mit Natrium benzoicum und Natrium salicylicum zeigen, daß diese beiden Salze als solche die Wärmehämolyse beeinflussen, und zwar fördern beide die Wärmehämolyse auf der saueren Seite, im Neutralpunkt und auf der alkalischen Seite hat Natrium benzoicum keinen Einfluß, während Natrium salicylicum auch im Neutralpunkt und auf der alkalischen Seite die Wärmehämolyse fördert. Wenn also die Koffeindoppelsalze die Wärmehämolyse stärker fördern als Koffein, so kann das auf der saueren Seite mit der Salizyl- bzw. Benzoesäurekomponente zusammenhängen. Im Neutralpunkt und auf der alkalischen Seite spielt bei Coffein.-Natr. benzoicum die Natr. benzoicum-Komponente bei der Förderung der Wärmehämolyse keine Rolle, während bei Coffein.-Natr. salicylicum die Natr. salicylicum-Komponente bei der stärkeren Wirkung beteiligt sein kann.

Da zu den bisherigen Versuchen nur hohe Mengen von Koffein verwendet wurden, wurde in einer weiteren Versuchsreihe geprüft, bei welcher niedersten Koffeinkonzentration die Förderung der Wärmehämolyse noch zu beobachten ist.

8. Versuchsreihe.

Versuche mit Coffein.-Natr. benzoicum in niederen Konzentrationen.

Versuchsanordnung: 2 Teile $^1/_{10}$ mol Coffein.-Natr. benzoicum = 5,6 Proz. (gelöst in 0,9 Proz. NaCl) bzw. $^1/_{20}$ mol bzw. $^1/_{40}$ mol bzw. $^1/_{80}$ mol bzw. $^1/_{160}$ mol bzw. $^1/_{320}$ mol + 1 Teil Phosphatpuffer mit Kochsalzzusatz einer 0,9proz. NaCl-Lösung isosmotisch gemacht) mit dem p_H-Wert 5,3 bzw. 6,9 bzw. 8,3 + 2 Tropfen Blutkörperchenaufschwemmung (1 ccm Blutkörperchensediment verdünnt mit 10 ccm 0,9 Proz. NaCl). Die

Lyse in Minuten:

	NaCl 0,9 %	NaCl 1,2 %	C.-N. b. 3,7 %	C.-N. b. 1,85 %	C.-N. b. 0,925 %	C.-N. b. 0,45 %	C.-N. b. 0,226 %	C.-N. b. 0,11 %
Phosphatpuffer p_H 5.3	15	15	2,5	3	6	10	13	14
Phosphatpuffer p_H 6.9	36	38	3	5	16	23	27	36
Phosphatpuffer p_H 8.3	23	24	5	9	16	19	21	22

Konzentration des Coffein.-Natr. benzoicum war somit im Gemenge 3,7 Proz. bzw. 1,85 Proz. bzw. 0,925 Proz. bzw. 0,45 Proz. bzw. 0,225 Proz. bzw. 0,11 Proz. Als Kontrolle diente eine 0,9proz. NaCl-Lösung und, da in der stärksten verwendeten Konzentration des Coffein.-Natr. benzoicum (gelöst in 0,9 Proz. NaCl) der osmotische Druck höher war als derjenige, der einer 0,9proz. NaCl entspricht, eine 1,23proz. NaCl-Lösung, die ungefähr gleichosmotisch ist der 5,6proz. Coffein.-Natr. benzoicum- + 0,9 proz. NaCl-Lösung.

Die Ergebnisse in dieser Versuchsreihe zeigen, daß das Coffein.-Natr. benzoicum noch in einer 0,11proz. Konzentration (= zirka $^1/_{500}$ mol) die Wärmehämolyse auf der saueren wie auch auf der alkalischen Seite fördert, während im Neutralpunkt eine solche Förderung nur mehr in der 0,226proz. Konzentration (zirka $^1/_{250}$ mol) zu beobachten ist.

Weiterhin war zu prüfen, bei welcher Temperatur der fördernde Einfluß des Koffeins zu beobachten ist. Denn bei Zimmertemperatur tritt bei Koffein und Koffeinsalzen selbst in $^1/_{10}$ mol Konzentration eine hämolysierende Wirkung nicht in Erscheinung.

Die folgenden Angaben beziehen sich — gegenüber den bisherigen Versuchen, die mit Rinderblutkörperchen angestellt sind — auf die etwas empfindlicheren Pferdeblutkörperchen. Bei 55° C lysieren dieselben ohne Koffein nach zirka 2 Stunden, während bei Anwesenheit von 1 Proz. Koffein im Gemenge die vollständige Lyse bereits nach 30 Minuten eintritt; bei 50° C ohne Koffein nach 180 Minuten keine Spur von Lyse, mit Koffein vollständige Lyse nach 70 Minuten; bei 45° C ohne Koffein keine Spur von Lyse nach 6 Stunden, mit Koffein vollständige Lyse nach 3 Stunden. Selbst bei 40° C läßt sich die Koffeineinwirkung noch beobachten.

Der Einfluss der Alkaloide bzw. der Alkaloidsalze auf die Wärmeflockung in Blutkörperchenlysaten und der Zusammenhang von Wärmehämolyse und Wärmeflockung.

Um den Zusammenhang von Wärmehämolyse und Wärmeflockung festzustellen, wurden im folgenden gleichzeitig Versuche mit Rinderblutkörperchen und Körperchenlysaten durchgeführt.

Es wurde zu diesem Zwecke das Blutkörperchensediment zum Teil mit physiologischer Kochsalzlösung (1:10) und zum Teil mit destilliertem Wasser versetzt. Zu letzterer Probe kam nach 3 Stunden ein Zusatz von 0,9 Proz. NaCl. Die Versuchsanordnung war für alle folgenden Versuche die gleiche: 2 Teile $^1/_{10}$ mol Lösung der Alkaloide bzw. der Alkaloidsalze (gelöst in 0,9 Proz. NaCl) bzw. $^1/_{20}$ mol bzw. $^1/_{40}$ mol bzw. $^1/_{80}$ mol bzw. $^1/_{160}$ mol bzw. $^1/_{320}$ mol + 1 Teil Phosphatpuffer (mit Kochsalz einer 0,9proz. NaCl-Lösung isosmotisch gemacht) mit dem p_H-Wert 5,3 bzw. 6,9 bzw. 8,3 + 2 Tropfen Blutkörperchen bzw. 0,15 ccm Körperchenlysat. Als Kontrollversuche dienten eine 0,9proz. NaCl-Lösung sowie eine 1,23proz. NaCl-Lösung, da in der stärksten verwendeten Konzentration der Alkaloide der osmotische Druck höher war als derjenige, welcher einer 0,9proz. NaCl-Lösung entspricht. Eine 1,23proz. NaCl-Lösung hat ungefähr den gleichen osmotischen Druck wie eine $^1/_{10}$ mol Lösung der Alkaloide in 0,9 Proz. NaCl.

Die in den Tabellen angegebene Zeit der Trübung bezieht sich auf den Trübungspunkt, bei welchem ein hinter den Reagenzgläsern gespannter Seidenfaden vollständig verdeckt war.

9. Versuchsreihe.

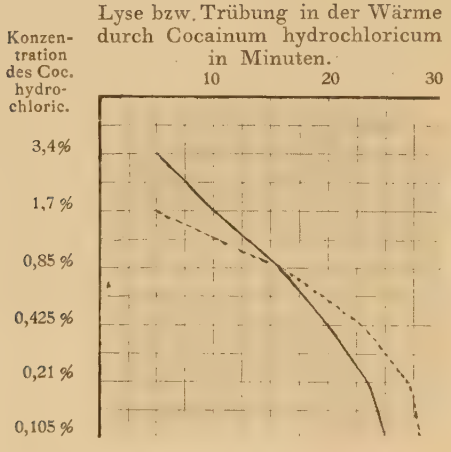
Wärmehämolyse und Wärmeflockung unter dem Einfluß von Cocainum hydrochloricum.

a) Wärmehämolyse.

	NaCl 0,9%	NaCl 1,23%	Coc. 2,26%	Coc. 1,13%	Coc. 0,56%	Coc. 0,28%	Coc. 0,14%	Coc. 0,07%
Phosphatpuffer p_H 5.3	9	8	3	4	5,5	6,5	7	7
Phosphatpuffer p_H 6.9	2	26	2,5	5	9	12	17	20
Phosphatpuffer p_H 8.3	12	12	1,5	2	3,5	6	8	10

b) Wärmeflockung.

	NaCl 0,9 %	NaCl 1,23 %	Coc. 2,26 %	Coc. 1,13 %	Coc. 0,56 %	Coc. 0,28 %	Coc. 0,14 %	Coc. 0,07 %
Phosphatpuffer p_H 5.3	33 *	33 *	8	15	20	22	31 *	32 *
Phosphatpuffer p_H 6.9	26	24	5	10	16	20	24	25
Phosphatpuffer p_H 8.3	16	16	4	6	10	13	15	16



——— bedeutet die Zeit der Wärmehämolyse von Blutkörperchen unter dem Einfluß von Cocainum hydrochloricum in verschiedener Konzentration.

- - - - - - bedeutet die Zeit der Wärmetrübung von Blutkörperchenlysaten unter dem Einfluß von Cocainum hydrochloricum in verschiedener Konzentration.

* bedeutet den Zeitpunkt der Ausflockung. Derselbe trat ein, bevor es zu der in den übrigen Versuchen beobachteten vollständigen Trübung kam.

Wärmehämolyse und Wärmeflockung unter dem Einfluss von Coffeinum.

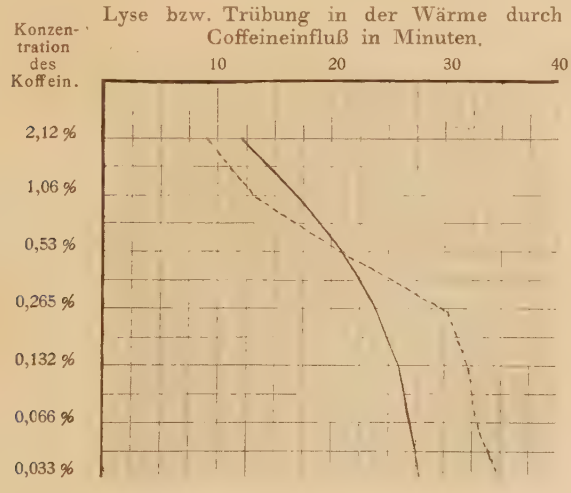
10. Versuchsreihe.

a) Wärmehämolyse.

	NaCl 0,9%	NaCl 1,23%	Coff. 1,41%	Coff. 0,7%	Coff. 0,35%	Coff. 0,18%	Coff. 0,09%	Coff. 0,045%
Phosphatpuffer p_H 5.3	6	6	3	3,5	4,5	5	5,5	6
Phosphatpuffer p_H 6.9	29	29	12	17	21	24	26	27
Phosphatpuffer p_H 8.3	17	17	6	11	13	14	15	16

b) Wärmeflockung.

Phosphatpuffer p_H 5.3	12	12	4,5	6	8,5	10	11	12
Phosphatpuffer p_H 6.9	36	36	9	13	21	30	32	33
Phosphatpuffer p_H 8.3	15	16	5	6	10	12	13	14



——— bedeutet die Zeit der Wärmehämolyse von Blutkörperchen durch Coffeineinfluß in verschiedener Konzentration.

------ bedeutet die Zeit der Wärmetrübung von Blutkörperchenlysaten durch Coffeineinfluß in verschiedener Konzentration.

11. Versuchsreihe.

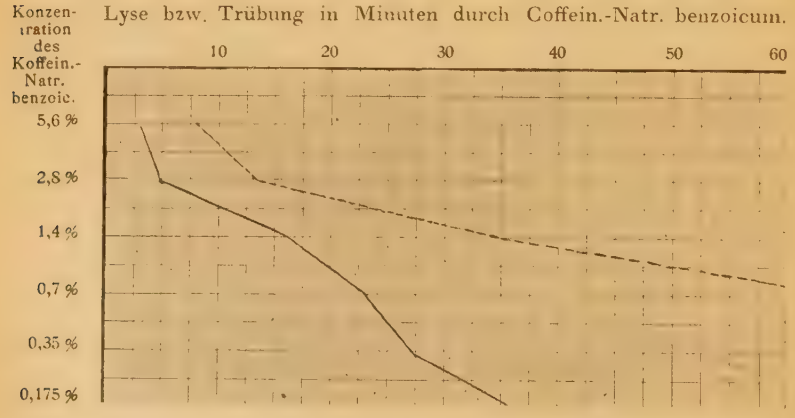
Wärmehämolyse und Wärmeflockung unter dem Einfluß von Coffein.-Natr. benzoicum.

a) Wärmehämolyse.

	NaCl 0,9 %	NaCl 1,23 %	C.-N. b. 3,7 %	C.-N. b. 2,85 %	C.-N. b. 1,425%	C.-N. b. 0,71 %	C.-N. b. 0,355%	C.-N. b. 0,178%
Phosphatpuffer p_H 5.3	15	15	2,5	3	6	10	13	14
Phosphatpuffer p_H 6.9	36	37	3	5	16	23	27	36
Phosphatpuffer p_H 8.3	23	24	5	9	15	19	21	22

b) Wärmeflockung.

Phosphatpuffer p_H 5.3	62*	63*	4	9	26	55*	56*	60*
Phosphatpuffer p_H 6.9	78*	78*	8	14	35	65*	70*	77*
Phosphatpuffer p_H 8.3	32	30	10	12	17	20	24	31



——— bedeutet die Zeit der Wärmehämolyse von Blutkörperchen durch Coffein Natr. benzoicum in verschiedener Konzentration.

------ bedeutet die Zeit der Wärmetrübung von Blutkörperchenlysaten durch Coffein.-Natr. benzoicum in verschiedener Konzentration.

* bedeutet den Zeitpunkt der Ausflockung. Derselbe trat ein, bevor es zu der in den übrigen Versuchen beobachteten vollständigen Trübung kam.

Die Versuchsreihen 9, 10 und 11 zeigen, daß durch Kokain, Coffein und Coffein.-Natr. benzoicum auch die Wärmeflockung gefördert wird. Da der Einfluß auf die Wärmehämolyse und Wärmeflockung ziemlich parallel verläuft, bestehen wohl Zusammenhänge zwischen beiden.

Man darf annehmen, daß der Wärmeflockung kolloidchemische Veränderungen zugrunde liegen. Aus dem Parallelgehen des Einflusses der Alkaloide auf die Wärmehämolyse wie Wärmeflockung darf wohl der Schluß gezogen werden, daß der Einfluß der Alkaloide auf die Wärmehämolyse kolloidchemischer Art ist.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1.

Während bei Zimmertemperatur nur die Kokainsalze und die Chininsalze eine lysierende Wirkung zeigen — und diese auch nur bei sehr hohen Konzentrationen — kommt zahlreichen anderen Alkaloidsalzen ein fördernder Einfluß auf die Wärmehämolyse zu. Ein solcher wurde nachgewiesen für Atropinum sulfuricum, Scopolaminum hydrobromicum, Pilocarpinum hydrochloricum, Strychninum nitricum, Morphinum hydrochloricum und Coffeinum.

2.

Schon bei einer Temperatur von 42^0 C ist diese Förderung bei Coffein und den Coffeindoppelsalzen erkennbar.

3.

Die hierzu notwendigen Konzentrationen sind sehr nieder. Zum Beispiel ist eine Förderung der Wärmehämolyse durch Coffeinum und Coffeinum-Natr. benzoicum noch in $^1/_{320}$ mol Konzentration bei 60^0 festzustellen.

4.

Diese Förderung der Wärmehämolyse kommt den Alkaloidsalzen als solchen zu und ist nicht eine Erscheinung einer eventuellen Reaktionsverschiebung. Denn die Förderung der Wärmehämolyse tritt im Neutralpunkt wie auch bei saurerer und schwach alkalischer Reaktion auf.

5.

Die Förderung ist bei Cocainum hydrochloricum, Atropinum sulfuricum und Chininum sulfuricum auf der alkalischen Seite allerdings wesentlich stärker als auf der saueren, was wohl mit dem leichteren Eindringen der freien Basen in die Körperchen gegenüber dem Eindringen der Salze beruht.

6.

Die Coffeindoppelsalze beeinflussen die Wärmehämolyse stärker als das Coffein.

7.

Ebenso wie die Wärmehämolyse wird auch die Wärmeflockung durch die Alkaloidsalze gefördert.

8.

Da der Wärmeflockung ein kolloidchemischer Vorgang zugrunde liegen wird und die Beeinflussung der Wärmehämolyse ziemlich parallel der Wärmeflockung geht, darf der Schluß gezogen werden, daß der fördernde Einfluß der Alkaloidsalze auf die Wärmehämolyse ebenfalls kolloidchemischer Art sein wird.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Jodlbauer, für die gütige Ueberlassung des Themas wie für die stets hilfsbereite Förderung bei dessen Ausarbeitung meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. Hilz und Herrn Assistent Dr. von Obernberg danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der zahlreichen Versuche.

Mein Lebenslauf.

Als Sohn des im Kriege gefallenen Kaufmanns Nikolaus Becker und seiner Ehefrau Katharina, geb. Beck, wurde ich, Alois Becker, am 15. Oktober 1911 in Landsweiler-Saar geboren, besuchte hier sechs Jahre die Volksschule und bestand dann die Aufnahmeprüfung für Quarta am humanistischen Gymnasium in St. Wendel, das ich sieben Jahre bis zur Erlangung des Reifezeugnisses besuchte. Im Sommersemester 1931 immatrikulierte ich mich an der Universität München, wo ich acht Semester Tierheilkunde studierte. Ein Semester studierte ich an der Universität Gießen. Am 12. Dezember 1935 bestand ich vor der tierärztlichen Prüfungskommission in München das Approbationsexamen.

Literaturverzeichnis.

Binz: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 60, 321, 1909.

Bornstein: Erwähnt im Protokoll vom Kongreß der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft im Jahre 1924.

Jodlbauer: Erwähnt im Protokoll vom Kongreß der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft im Jahre 1924.

Lewin: Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie 60, 324, 1909.

Pribram: Wiener klinische Wochenschrift 21, 1079, 1908. — Zur Frage der Kokainhämolyse, Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie 137, 350, 1911.

Rhode H.: Biochemische Zeitschrift 131, 560, 1922.

Saranji: Zeitschrift für Immunitätsforschung 69, 298, 1933.